建议启动“国际华族健康微生物组研究计划”*



赵立平　张晨虹

上海交通大学 上海 200030

摘要　人体是一个非常复杂的生态系统。在人的身体内外生活的微生物的细胞数量有百万亿之多，编码的基因数量可达人的基因数目100倍，统称为人体微生物组（Human Microbiome）。特别是超过90%的共生微生物生活在人的消化道里，称为“肠道菌群”，对人体健康起着不可或缺的作用，其结构的失调与多种慢性疾病的发生发展关系密切。因此，对肠道菌群为代表的人体微生物组与健康和疾病关系的研究已经成为国际学术前沿的重大科学问题。中华民族是有文字记载的历史最悠久的民族之一，更是地球上人口最为众多、分布也最为广泛的民族，随着经济发展和社会变化，海内外华族的疾病谱也在发生着急剧的变化，糖尿病、癌症等慢性病成为民众健康的最大威胁。“国际华族微生物组研究计划”希望通过对海内外华人的肠道微生物组结构变化与健康关系的系统研究，深入理解在遗传背景相对稳定、而饮食结构和生活方式发生快速变化时，菌群结构的改变在疾病谱的变化中的地位和作用，从而有助于深入揭示慢性病的发病新机制；同时，借助中医药和中国传统养生经验，开发以肠道菌群为靶点的新的医药、食品和保健品，并通过海外华人群体的使用，逐步在各国推广，有可能是中国传统医药产业走向现代化、走向世界的难得机会，更可能成为中华民族为世界人类健康作出重大贡献的难得机遇。

关键词　华族，微生物组，国际合作，健康

DOI　10.16418/j.issn.1000-3045.2017.03.005

1 微生物组与人体健康关系研究进展

中华民族是有文字记载的历史最悠久的民族之一，也是唯一在其发源地延续至今而依然生机勃勃的人类古文明，更是地球上人口最为众多，分布也最为广泛的民族。中华民族在长期的繁衍生息中，积累了大量的控制疾病、促进健康的经验，以中医、藏医、蒙医、

*资助项目：国家自然科学基金（31330005、81401141）

修改稿收到日期：2017年3月1日

苗医等多种传统医学形式流传下来，至今在国民保健防病中依然发挥着不可忽视的作用。然而，随着中国经济的不断发展和社会进步，中国人的疾病谱发生了急剧变化，从以传染病为主开始变为传染病和慢性病并重，甚至在发达地区，以慢性病为主要健康威胁的局面。分布在世界各地的华族后裔，在移民到发达国家和地区以后，随着生活方式和膳食结构的本地化，疾病谱也进入以慢性病高发为主的特征。如何防治慢性病，维护民众健康，已经成为亟待解决的重大科学技术难题。

最近10年来，国际生物医学领域的一个重大研究进展为中华民族提供了一个全民族提升健康水平，同时也为人类健康作出突出贡献的重大机遇——这就是“人体共生微生物的健康作用研究”。2000年，诺贝尔奖获得者里德伯格指出，人体是一个由人的细胞和所有共生微生物的细胞构成的一个“超级生物体”，也是一个非常复杂的生态系统[1]。在人的身体内外生活的微生物的细胞数量甚至可以达到人体自身细胞数量的10倍，有百万亿之多。超过90%的共生微生物生活在人的消化道里，称为“肠道菌群”，但是，人体的皮肤、呼吸道、生殖道等等所有能与环境接触到的地方全部都有自己的菌群。全身各个部位的菌群编码的基因数量超过人的基因组里基因数目100倍，被统称为人体微生物组（Human Microbiome）[2-7]。

在现代医学史上，1908年的诺贝尔奖获得者梅契尼科夫最先明确提出，肠道菌群产生的毒素是令人体衰老、患病的重要原因；通过调控优化肠道菌群可以达到防治疾病、延缓衰老的目的[8]。他也是最早认为保加利亚农民长寿健康的人比较多，可能与当地人喜喝酸奶有关系的科学家。这也是科学家第一次认为，人体里的细菌不是单纯的“搭车者”，它们有的对人体健康有益，有的对人体健康有害。不过，人体肠道菌群有上千种微生物，除了细菌，还包括古菌、病毒、真菌和原生动物等，哪些是对人体有益的？哪些是对人体有害的？哪些可能是中间派，控制得当就有益，反之则有害呢？

这些问题用传统的分离培养的方法是无法搞清楚的。一方面，是因为对很多肠道细菌一直找不到分离培养它们的方法；另一方面，用分离培养的方法进行细菌的识别、鉴定和计数，非常繁琐、缓慢，而且不准确。正是因为技术的局限，“以肠道菌群为代表的人体共生微生物对健康和疾病有重要贡献”的观点，自梅契尼科夫提出以后将近100年的时间里，都没有得到主流医学界的关注和认可。直到2004年，随着一篇以“肠道菌群是调节脂肪存储的环境因子”为题的论文在《美国科学院院刊》上的发表，这一局面才开始改观[9]。

这篇里程碑式的论文是位于美国圣路易斯的华盛顿大学的戈登实验室发表的。他们的一系列研究发现，无菌动物吃高热量的饲料不会肥胖；把肥胖小鼠的菌群移植到无菌小鼠肠道里，比起移植健康瘦小鼠菌群来，受体小鼠积累的脂肪会多得多；也就是说，没有菌群的话，动物是吃不胖的，而肥胖的症状可以随着菌群在动物个体间转移[10,11]。他们通过基因敲除、基因测序等技术还发现，肠道菌群可以关闭肠道里燃烧脂肪需要的基因、激活肝脏里合成脂肪需要的基因，从而令动物体成为一个高效积累脂肪的机器[9]。这项研究的重要发现得益于几个重要的技术进展：（1）无菌动物与菌群移植技术；（2）通过DNA测序测定肠道菌群的种类组成的技术；（3）通过基因芯片测定小鼠哪些基因受到了肠道菌群调控的技术。很显然，有了这些可以大规模测定肠道菌群组成变化、动物基因表达变化的基因测序技术方法，我们就可以研究上千种肠道细菌与几万个动物的基因之间的“分子对话”；有了无菌动物和菌群移植技术，我们就可以通过有目的地在动物体内接种特定的细菌，来研究哪些细菌是有害的？哪些是有益的？哪些是“中间派”和“墙头草”，以及它们在什么情况下会“叛变投敌，反戈一击”危害人体的健康？这篇论文的发表，标志着微生物组研究开始“登堂入室”，进入了主流医学界的视野。

2005年10月，13个国家的科学家在法国农科院俄里

希教授的组织下，在巴黎召开了“人体微生物组研究计划圆桌会议”。我国上海交通大学和华大基因派代表参加了会议。会议经过热烈讨论，达成了共识，认为应该像做“人类基因组计划”那样，组织全球的力量，开展“人类微生物组计划”，把人体共生微生物组的基因组成全部测定出来，从而推动菌群与健康的研究。会议组建了“国际人类微生物组联盟”，发表了关于推动人类微生物组研究的《巴黎宣言》。这就标志着国际学术界开启了利用现代生物技术，通过大规模国际合作，研究人体共生微生物健康作用的新时代。

随后，各国科学家积极争取本国政府的支持，最终，欧盟在第七框架中拿出 1 200 万欧元支持肠道菌群研究，启动了著名的 MetaHIT 计划。美国稍后也启动了人类微生物组路线图计划（HMP），投入1.3 亿美元。2006 年，法国总统希拉克访华时签署的 14 项协议的第 2 项是《中法肠道元基因组合作声明》，双方联合启动了肠道元基因组计划（MetaGUT），把肥胖作为共同感兴趣的研究内容。自2004 年以来，在《自然》《科学》《细胞》以及《美国科学院院刊》等顶级学术刊物上发表的有关肠道菌群与疾病和健康关系的研究论文已经有上百篇，其他各类生物医学刊物的相关论文已有上千篇。包括肥胖、糖尿病、癌症、自闭症等在内的超过 50 多种疾病都有证据表明与肠道菌群失调有关系，而通过配方营养、益生菌、益生元和药物调节菌群预防和减轻疾病的报道更是如雨后春笋，层出不穷。用粪便菌群移植治疗顽固性腹泻成为 2013 年世界瞩目的十大科技进展。

2 中国在人体微生物组领域的基础、特色与优势

中国科学界在这场风起云涌的国际人体微生物组研究大潮中一直是“弄潮儿”之一。2005 年成立的“国际人体微生物组联盟”，赵立平教授成为首届管理委员会成员，参与了所有重大国际学术活动的组织。2014—2016年，李兰娟院士成为该联盟的轮值主席。2008 年，上海交通大学组织中英两国科学家多学科合作，在《美国科学院院刊》发表通过尿液代谢物和肠道菌群的关联分析来研究肠道细菌的潜在功能的方法，成为人体微生物组领域被引用最多的论文之一[12]。2010 年，深圳华大基因与欧盟科学家合作，在《自然》杂志发表第一个人类肠道微生物组基因目录[3]。2012 年华大基因再次在《自然》杂志发表大规模测序对比糖尿病人和健康人的肠道菌群差异的论文[13]。2012 年底，上海交通大学在《国际微生物生态学会会刊》发表论文，报道了一株来自肥胖病人肠道的条件致病菌，能在无菌动物中引起肥胖，得到了国际学术界和媒体的广泛关注和报道，论文发表仅 2 周，下载就超过 3.5 万次[14]。2014 年，浙江大学与法国科学家合作，在《自然》杂志发表了肝硬化病人的肠道菌群结构特征，为疾病的诊断和预防治疗奠定了坚实的基础[15]。同年，广安门中医院与上海交通大学合作，在《国际微生物生态学会会刊》发表论文，不仅通过随机、双盲、安慰剂对照的临床试验证实了汉代经方“葛根芩连汤”对糖尿病的显著的治疗效果，而且提供了分子证据，表明该复方中药可能是通过调整菌群来发挥药效的[16]。

中国的传统医药中有很多药物和疗法可能是通过调整菌群来发挥预防和治疗疾病的作用的。首先，中药里有很多药物成分不能很好地进入血液，用西方药理学不能解释其临床疗效，因而得不到西方医学界的认可。但是，这些不能被吸收的药物它们的作用靶点可能不是人的细胞，而是肠道菌群。例如，上海交通大学的研究发现，黄连素（学名小檗碱）可以大幅度地改变肠道菌群的结构，特别是可以减少有害菌，增加丁酸盐产生菌等有益菌，这可能是很少被人体吸收的黄连素临床上能有效治疗糖尿病的重要机制[17]。2015 年，上海交通大学领导的多学科团队，在《细胞》和《柳叶刀》联合支持的杂志 *EBioMedicine* 上发表研究论文，报道了用含有中医药食同源食品成分的营养干预，通过调节菌群成功改善

儿童遗传性肥胖的临床研究进展，指出了中医药食同源食品改变菌群、防治疾病的巨大潜力[18]。

“粪便入药”在中医里已经有上千年的历史了，长期被认为是愚昧和迷信而遭到摒弃和禁止。但是，2012 年《新英格兰医学杂志》的一篇粪便移植治疗艰难梭菌感染导致顽固性腹泻的论文，把粪便入药重新推到了国际学术前沿[19]。尽管中医并没有“菌群”的概念，但中医用粪便入药，不仅对供体的选择有严格要求，而且要对粪便做很严格的长期厌氧处理，从而可以保证其疗效和安全性。现在西方医学的新鲜粪便直接作为移植物的做法，在某种程度上是落后于中医的。除了粪便入药的经验和能够调节菌群的药物，中医的药食同源理念以及大量的食疗养生经验中，有相当一部分可能通过调理菌群来发挥作用。

中国境内生活着 56 个民族。每个民族都有自己的遗传背景、饮食习惯和传统医药养生经验。目前，随着经济发展，生活方式和饮食习惯开始发生变化，也各自面临着慢性病流行的严峻考验。在中国境外，生活着数以百万计的中华民族的后人。他们有的保持着中国的饮食习惯和生活方式，有的则已经完全融入当地的生活方式，但遗传背景并没有改变。有迹象表明，移居海外的华人，如果接受了当地的饮食习惯，其疾病谱也开始与本地人相似。因此，这些海外华人，为研究遗传、饮食、菌群和疾病的关系提供了非常难得的样本资源。通过对海内外华人的肠道菌群结构变化与健康关系的系统研究，可以深入理解在遗传背景变化不大，而饮食结构、生活方式等环境因素发生急剧变化时，菌群结构的改变在疾病谱变化中的作用，阐明慢性病发生的新机制。同时借助中医传统养生经验，开发以肠道菌群为靶点的新的医药、食品和保健品，并通过海外华人群体的使用，逐步在各国推广，有可能成为中华民族为世界人类健康作出重大贡献的机会，也是中国传统医药产业走向现代化，走向世界的难得机遇。

2015 年 10月29日，上海交通大学的赵立平教授会同美、德科学家，在《自然》发文，呼吁实施“国际微生物组计划”，组织多个国家的多学科的研究力量、围绕严重影响人类和地球生物圈健康的重大科学问题，以统一的技术流程和标准实现数据整合与共享，在全球尺度上对微生物组的作用加以深入研究，为从根本上解决困扰人类的慢性病流行、环境污染和能源短缺等重大问题，提供全新的研究思路和技术手段[20]。例如，2 型糖尿病、癌症、老年痴呆等主要疾病的发病机制和防治方法的根本性突破，可能就在于如何在数千种细菌构成的肠道菌群里，把产生引发炎症的毒素、致癌物质和神经毒素的细菌找出来，并研究清楚其致病机制，因此“仅人体微生物组领域就可能孕育多个诺贝尔奖级的理论成果”，而且会成为推动新的高技术产业形态的形成和发展的强大的技术创新发动机。

因此，在一场以肠道菌群与人体健康关系为核心的新的医学革命已经呼之欲出的关键时刻，在我们坐拥如此丰富的资源，而且中国科学家的研究并不落后的情况下，现在到了不要让科学家再自发地、分散地“游击作战”，而是组织大规模兵团进行决战的时候了。建议中国政府创新组织形式和管理机制，充分调动国内外各类资源，强势推出“国际华族健康微生物组研究计划，International Healthy Chinese Microbiome Project”，并力争使该计划成为“国际微生物组计划”的先导项目，从而引导和主导这一新的国际大科学计划的组织实施。

3 国际华族健康微生物组研究计划的内容与目标

3.1 基础性研究

3.1.1 国际华族健康微生物组标准参考序列数据集

以华族及其后裔为主要对象，兼顾其他族群，采集中国境内和世界各地不同地域、性别、年龄段和生活方式的健康个体的呼吸道、生殖道、消化道、皮肤等不同部位以及血液、尿液和粪便样品，完成营养流行病学和生活方式问卷，建立有着完整的临床体检、膳食结构、

尿液代谢谱等表型数据的华族微生物组元基因组序列数据集，作为健康微生物组的参照标准。

3.1.2 华族微生物组代表性菌株的参考基因组序列数据集

从有代表性的健康中国人肠道、生殖道、呼吸道等部位，分离不同分类地位和功能的共生菌株，通过高质量全基因组测序和注释，建立可用于人体元基因组序列挖掘的参考基因组序列集数据库。

3.1.3 中国重大慢病相关标准人体微生物组参考序列数据集

采集肥胖、糖尿病、肿瘤、炎症性肠病、神经、精神疾病和慢性呼吸道疾病等重大慢病患者的血液、尿液和粪便样品以及皮肤、口腔、呼吸道、生殖道等相关部位菌群或者病灶的组织样本，建立有着完整的临床疾病表型、疾病相关基因表达谱和尿液代谢谱等关联数据的中国主要慢病的元基因组序列数据集，作为疾病诊断的参照标准。

3.1.4 中国重大传染病相关标准人体微生物组参考序列数据集

采集肝炎、流感、艾滋病等重大传染病患者的血液、尿液和粪便样品以及皮肤、口腔、呼吸道、生殖道等相关部位菌群或者病灶的组织样本，建立有着完整的临床疾病表型、疾病相关基因表达谱和尿液代谢谱等关联数据的中国主要传染病的元基因组序列数据集，作为疾病诊断的参照标准。

3.1.5 传统医药与养生食品调控人体微生物组的临床效果验证与作用机制研究

按照随机、双盲、安慰剂对照的原则或者循证医学的病例研究方法，对中国传统医药和养生食品使用前后，病人的免疫、代谢和菌群的变化进行动态监测，通过血液免疫组学、尿液代谢组学和粪便元基因组学以及临床表型组学的多组学数据的关联和挖掘，研究其通过调控人体肠道微生物组改善健康和防治疾病的效果和机制。

3.2 前沿技术

3.2.1 人体元基因组测序与数据挖掘新技术

将新一代测序设备、技术用于人体微生物组测序，优化测序流程，建立适合在医院使用的技术平台，至少实现每个平台每天 1 000 个样品 16S rRNA 基因测序和 100 个粪便样品的元基因组（每个样品 10 G 数据）的测序通量。在高通量元基因组数据运算内存利用优化、提升运算速度及准确度等方面需要有算法突破；在数据分析方面，需要发展新的、适用于微生物组数据特点的关联分析、聚类分析以及挖掘功能菌种类的方法。

3.2.2 基于微生物组与人体互作关系的健康评估与测量新技术

选择体检人群，定时采集呼气、血液、尿液和粪便样品，分析体检指标变化与呼气成分、尿液代谢组学和肠道元基因组学动态变化的关联关系，发现新的疾病标志物，建立可以预报疾病发展动向的健康评估与测量技术。

3.2.3 面向“超级生物体”的多组学数据的整合与建模新技术

建立对同一个人群动态采集的免疫组学、呼气组学、代谢组学和元基因组学等组学数据进行整合和建模的新算法、新软件和新技术，为建立包括人体微生物组在内的“数字人”技术奠定基础。

3.2.4 重要共生微生物的分离培养与基因组获取新技术

在元基因组序列信息的引导下，对重要功能菌种类进行分离培养，建立大规模、高通量分离获得各类功能菌种的新技术和新方法。对于难培养、未培养的重要人体共生的功能菌，建立显微操控技术，分离单个细胞，并通过单细胞全基因组扩增实现基因组测序。

3.2.5 基于恢复生态学原理的人体微生物组重构技术

从恢复生态学原理出发，通过菌群移植和营养支持，实现结构严重失调肠道菌群的恢复，重构健康微生物组。建立菌群移植物安全性评价方法和质量控制标准。建立能够对重构的健康微生物组结构和功能实现稳定支持的膳食营养技术体系。建立菌群移植和营养支持效果评价的微生物组学方法和标准。

3.2.6 基于无菌动物的模式动物技术

建立主要实验鼠的无菌动物品系，建立把各种遗传

模型鼠发展为无菌动物品系的技术体系；建立人源菌群猪模型；为肠道菌群作用的因果关系验证和作用机理研究提供模型动物。

3.3 能力建设

3.3.1 中华民族健康人体微生物组国家数据库与临床标准体系的建设

整合中华民族健康人体微生物组参考序列集、中国主要慢病人体微生物组参考序列集以及中国主要传染病人体微生物组参考序列集，建立微生物组国家数据库；依托体检队列和临床队列的医学检验数据集，确立中华民族健康人体微生物组临床标准体系，作为健康评估、疾病诊断和疗效评价的重要参考标准，用于指导药物研发、疾病的个性化精准防治和个性化的养生保健，为推进全民健康提供基础设施条件。

3.3.2 中国人体微生物组结构与功能临床检测技术体系为核心的慢病管理体系建设

以人体元基因组高通量测序和序列分析为核心，结合肠道菌群代谢物组成谱和毒性测定、血液和尿液内的细菌毒素测定、临床体检指标体系例如炎症因子、胰岛素敏感性等的测定等，建立通过动态监测微生物组的结构和功能变化及其与人体的分子互作关系进行健康评估和测量的技术体系，通过该技术体系在临床医疗和体检中的大规模应用，优化人体微生物组结构，减少肠道细菌产生的包括免疫毒素、神经毒素、致癌物质等在内的各类致病毒素，减少由此引发的各类慢性病的发生率。

3.3.3 中华民族健康人体微生物组国家样品库建设

健康个体的微生物组样品内包含了大量的有益菌群，是在百万年的进化中与中华民族的遗传特征相适应的宝贵基因资源，但随着剖腹产、抗生素和奶瓶喂养的过度使用，通过母婴渠道传播的这些有益菌群有断绝和灭绝的危险，迫切需要进行系统化的研究和长期存储。这些微生物组储藏物可以成为挽救和重建危重病人严重失调菌群的移植接种物，可以成为剖腹产等不正常出生婴儿建立肠道微生态系统的“先锋菌群”，也可以成为恢复老年人微生物组结构、减少老年病的“种子菌群”，既有现实的临床价值，更是事关中华民族健康的重大的战略举措。

3.3.4 中华民族微生物组重要功能菌的国家菌种库建设

将中国人体微生物组研究中发现和鉴定的各种有益菌的菌种和致病菌的菌种统一储存到国家菌种库，用于支持有关微生物组与健康疾病的基础研究和相关产品的应用研发。随着菌种库的不断扩容，以菌群为接种物的应用将逐步被基因组序列已知、功能明确、机理清楚的复合菌种替代，提高临床疾病防治、养生保健、防衰抗老的效果，催生和推动微生物组相关大健康新产业的发展。

3.4 重要产品

3.4.1 建立以微生物组结构和功能动态为对象的人体健康监测新仪器、新设备

以微生物组结构和功能分子水平的动态变化为靶点，建立人体健康监测新技术体系；重点开发从呼气、血液、尿液和粪便中快速、实时、在线监测微生物组变化与人体健康状况的便携式、居家式或者可穿戴的各类智能设备，实现全民健康状况的数字化动态监测和实时智能评估和调控。

3.4.2 开发能调控与优化人体微生物组的新型营养食品

依托以人体微生物组为核心的健康测量和评估新技术，研发可以调控与优化人体微生物组结构和功能的新型营养食品，特别是主食类产品。要求其作用成分的化学特征清楚，具有明确的改变菌群结构和功能、改善健康指标、预防疾病的循证医学证据。

3.4.3 能调控与优化人体微生物组的人工群落新产品

依托以人体微生物组为核心的健康评估和测量新技术，选择在人体微生态系统中功能明确的“骨干种”和“基石种”作为菌种，研发可以恢复、调控与优化人体微生物组结构和功能的人工群落产品以及支持其生长的营养品，要求菌种的基因组序列和作用机制清楚，营养需求明确、具有显著的改变菌群结构和功能、改善临床

健康指征的循证医学证据。

3.4.4 能调控与优化人体微生物组的药物

依托以人体微生物组为核心的健康评估和测量新技术，筛选可以调控与优化人体微生物组结构和功能的药物，特别是从中医药等传统医药中筛选有独特优势的药物。要求其化学结构和作用机制清楚，适应症明确，具有显著的改变菌群结构和功能、改善临床指征的循证医学证据。

4 结语

我们应该利用中华民族在全球分布广泛、生活方式和养生保健经验丰富多样的优势，把大规模的样本资源和现代组学技术和大数据技术结合，建立中华民族典型人群的健康微生物组标准数据库和菌种库；建立以微生物组结构和功能动态为核心的人体健康监测新技术；开发可以改善或者重构健康微生物组的新技术和新产品；为防治疾病、维护民众健康、推动传统医药产业升级换代和走向世界作出独特的贡献。

参考文献

1 Lederberg J. Infectious history. Science, 2000, 288(5464): 287-293.

2 Gill S R, Pop M, Deboy R T, et al. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. Science, 2006, 312(5778): 1355-1359.

3 Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. Nature, 2010, 464(7285): 59-65.

4 Nicholson J K, Holmes E, Wilson I D. Gut microorganisms, mammalian metabolism and personalized health care. Nat Rev Microbiol, 2005, 3(5): 431-438.

5 Zhao L, Shen J. Whole-body systems approaches for gut microbiota-targeted, preventive healthcare. J Biotechnol, 2010, 149(3): 183-190.

6 Thaiss C A, Zmora N, Levy M, et al. The microbiome and innate immunity. Nature, 2016, 535(7610): 65-74.

7 Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. Nat Rev Microbiol, 2013, 11(9): 639-647.

8 Metchnikoff E. The Prolongation of Life: Optimistic Studies, trans. P. Chalmers Mitchell. New York: GP Putnam's Sons, 1907.

9 Backhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(44): 15718-15723.

10 Backhed F, Manchester J K, Semenkovich C F, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(3): 979-984.

11 Turnbaugh P J, Ley R E, Mahowald M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. Nature, 2006, 444(7122): 1027-1031.

12 Li M, Wang B, Zhang M, et al. Symbiotic gut microbes modulate human metabolic phenotypes. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(6): 2117-2122.

13 Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. Nature, 2012, 490(7418): 55-60.

14 Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. ISME J, 2013, 7(4): 880-884.

15 Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. Nature, 2014, 513(7516): 59-64.

16 Xu J, Lian F, Zhao L, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula. ISME J, 2015, 9(3): 552-562.

17 Zhang X, Zhao Y, Zhang M, et al. Structural changes of gut microbiota during berberine-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats. PLoS One, 2012, 7(8): e42529.
18 Zhang C, Yin A, Li H, et al. Dietary Modulation of Gut Microbiota Contributes to Alleviation of Both Genetic and Simple Obesity in Children. EBioMedicine, 2015, 2(8): 966-982.
19 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile. N Engl J Med, 2013, 368(5): 407-415.
20 Dubilier N, McFall-Ngai M, Zhao L. Microbiology: Create a global microbiome effort. Nature, 2015, 526(7575): 631-634.

Proposal on International Healthy Chinese Microbiome Project

Zhao Liping　Zhang Chenhong
(Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200030, China)

Abstract　Humans are superorganisms with two genomes that dictate phenotype, the genetically inherited human genome (25 000 genes) and the environmentally acquired human microbiome (over 1 million genes). The two genomes must work in harmonious integration as a hologenome to maintain health. Poorly balanced diets can turn the gut microbiome from a partner for health to a “pathogen” in chronic diseases, for example, Type 2 diabetes and cancers. Due to the tight integration of gut microbiota into human global metabolism, molecular profiling of urine metabolites can provide a new window for reflecting physiological functions of gut microbiomes. Changes of gut microbiota and urine metabolites can thus be employed as new systematic approaches for quantitative assessment and monitoring of health at the whole-body level with the advantage of measuring human health based on the results of interactions between the two genomes and the environment rather than just host genomic information. Large-scale population-based studies in conjunction with these whole-body level systematic methods will generate pre-disease biomarkers with predictive power, thus making preventive health management of populations with rapidly changing disease spectrums possible through re-engineering of the imbalanced gut microbiomes with specially designed foods/diets. Chinese peoples are among the most widely distributed in the world. We hereby suggest the initiation of the International Healthy Chinese Microbiome Project (IHCMP), in which a multi-center cross-sectional epidemiological study throughout China as well as overseas will be conducted to characterize gut microbiome and metabolic phenotypes in healthy Chinese young adults who permanently reside in China or overseas. IHCMP will characterize gut microbiome and metabolic phenotypes in healthy Chinese young adults with vastly different environmental influences and define a healthy gut microbiome using an integrated metagenomics-metabolomics approach, and to elucidate what constitutes a gut ecological structure that is optimal for human health. This Project will also aid the modernization and internationalization of traditional Chinese medicine and medicinal foods which have been shown with gut microbiota as a primary target.

Keywords　Chinese populations, microbiome, international cooperation, health

赵立平　上海交通大学生命科学技术学院微生物学特聘教授，微生物分子生态学与生态基因组学实验室主任，上海系统生物医学研究中心营养系统生物学实验室主任，上海交大—完美中国微生态健康联合研究中心主任。1989 年南京农业大学博士毕业。1993—1995 年康奈尔大学访问学者。2004—2012 年担任上海交通大学生命科学技术学院副院长。2005—2009 年担任上海系统生物医学研究中心常务副主任。2009 年度上海市优秀学科带头人。2006—2012 年担任国际微生物生态学会（ISME）常务理事。*ISME Journal* 资深编辑，*Microbiome* 编辑，*Scientific Reports* 编委。2014 年被选为

美国微生物科学院Fellow。在*PNAS*、*ISME Journal*、*Nature Communications*、*Nature Reviews Microbiology*等刊物发表论文70余篇。应邀在国际微生物生态学大会、国际人类微生物组大会、国际糖尿病技术大会、美国微生物学会年会等一系列国际会议做大会报告、特邀报告。2012年6月，*Science*对他的研究工作做过专题报道。E-mail: lpzhao@sjtu.edu.cn

Zhao Liping Is currently a distinguished professor for microbiology and the director of Laboratory of Microbial Ecology and Ecogenomics in School of Life Sciences and Biotechnology, Shanghai Jiao Tong University. He is the director of the Laboratory of Nutritional Systems Biology in Shanghai Center for Systems Biomedicine. He is also the director the SJTU-Perfect (China) Joint Research Center on Microbiota and Health. He got his PhD in 1989 from Nanjing Agricultural University and worked in Cornell University as visiting scholar from 1993-1995. He was executive director for Shanghai Center for Systems Biomedicine from 2005-2009. He was associate dean for School of Life Sciences and Biotechnology from 2003-2013. He served as a Board member of the International Society for Microbial Ecology from 2006-2012. He is a current editorial board member of *FEMS Microbiology Ecology*, *Scientific Reports*, a senior editor of the *ISME Journal* and associate editor of *Microbiome*. He was elected a fellow of American Academy of Microbiology in 2014. His team has published more than 70 research papers in *PNAS*, *Nature Communications*, *ISME Journal*, *AEM*, *FEMS Microbiology Ecology* etc. He also published reviews in *Nature Reviews Microbiology*, *Journal of Proteome Research*, *Molecular Aspects of Medicine,* etc. He has been invited to give keynote and plenary talks in ASM general conference, ISME conference, etc. The *Science* magazine featured a story on how he combines traditional Chinese medicine and gut microbiota study to understand and fight obesity. E-mail: lpzhao@sjtu.edu.cn